

**Claudicatio intermittens kezelésére szolgáló gyógy-
szerkészítmények**

K i v o n a t K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y

A találmány tárgya az (1) általános képletű piperidinszármazék vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sójának alkalmazása claudicatio intermittens kezelésére szolgáló szer előállítására, ahol a képletben n jelentése 2 vagy 3, Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és X jelentése formilcsoport, acetyl csoport vagy hidrogénatom.

A találmány tárgyát képezik a megfelelő gyógyászati készítmények is.

TK

Claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás

gyógyszerkezelések

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya claudicatio intermittensben (időszakosan fellépő sántításban) szenvedő beteg kezelésére szolgáló szer, pontosabban olyan claudicatio intermittensben szenvedő beteg kezelésére szolgáló szer, melyet különösen perifériás keringészavarok - mint arteriosclerosis obliterans vagy thrombangiitis obliterans - idéznek elő.

A claudicatio intermittens egy tünetet jelöl, melyben a következő két állapot ismétlődik: a folyamatos járás nehézségbe ütközik az alsó végtagi izmok gyengesége és fájdalma miatt, ami egy bizonyos távolság megtétele után lép fel, valamint ezen tünetek enyhülése vagy járásra képes állapot ismételt elérése néhány perces pihenő után.

Ennek egyik oka perifériás artéria elzáródásos betegség lehet, amit előidézhethet vasculopathia (érbetegség), mint az arteriosclerosis obliterans, thrombangiitis obliterans, aortitis szindróma, Behcet-kór és kollagenózis. Általánosságban belátható, hogy az izommozgáshoz felhasználható vérmennyiség viszonylag alacsony szintre csökken ezen perifériás keringési zavarok következtében (a szövetekben az oxigéntelítettség csökkent), metabolitok - mint a tejsav - felgyülemelkednek az izmokban, ez stimulálja az érző idegvégződéseket, így a fájdalom miatt nehezzé válik a járás folytatása.

A claudicatio intermittensben szenvedő betegek kezelésére szolgáló általánosan alkalmazott gyógyszerek pl. a pentoxifillin, mely a vörösvértestek alakváltozását segíti elő, trombotika ellenes szerek és cilostazol mint értágító (71).

American Heart Association, United States, 1998, Lecture No. 58), de ezen szerek hatásossága messze nem kielégítő.

Ez azért áll fenn, mert van néhány megoldandó probléma, például a szer hatékonyságának meghatározására szolgáló módszerekkel kapcsolatosan, a klinikai diagnózissal kapcsolatosan, és ezen szerek hatékonyságával kapcsolatosan. A szokásos értékelésre szolgáló eljárások a megtett távolság hosszát vették tekintetbe, amit a beteg szubjektív észlelése alapján ítélték meg, ezen módszereknek azonban az a hátránya, hogy kevésbé objektívek és reprodukálhatók. Ezen túlmenően ismeretes egy eljárás, amivel a bokaizületnél Dopplerrel mért vérnyomás és a kar területén Dopplerrel mért vérnyomás hányadát határozzák meg. Ez az arány azonban olyan érték, amit a beteg pihenő állapotában mérünk, így ez az eljárás elégtelen a mozgás során fellépő claudicatio intermittens tüneteinek diagnosztizálására.

Másrészről claudicatio intermittensben szenvedő betegek vizsgálatának eredményeképpen felismerték, hogy összefüggés van az oxihemoglobin regenerálódási idő és a szöveti oxigén-telítettség helyreállításához szükséges idő között, melyet jelenleg használnak a klinikumban a claudicatio intermittens kezelésére szolgáló szerek hatékonyságának és a rendellenesség súlyossági fokának megítélésére [Komiyama Takashi és munkatársai, Therapeutic Research, 17. kötet, 4. szám, 213-215. oldal (1996)].

A jelen találmány tárgya egy igen biztonságos gyógyszer szolgáltatása, amely claudicatio intermittensben szenvedő beteg kezelésére alkalmazható.

A jelen találmány tárgya továbbá olyan gyógyszer szolgáltatása, mely alkalmas claudicatio intermittens terápiás szerének előállítására.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás szolgáltatása claudicatio intermittensben szenvedő beteg kezelésére.

A feltalálók olyan állatmodellt hoztak létre, amely nagyon hasonló kórlefolyást mutat a claudicatio intermittens klinikai képével, továbbfejlesztették az értékelési módszert és a felszerelést, különböző vizsgálatokat végeztek az állatmodell, az értékelési mód és eszközök felhasználásával, és azt találták, hogy egy specifikus piperidinszármazék, ami szerotonin antagonistaként vagy trombocitaellenes szerként ismert, és amelyet a japán nem vizsgált Hei 8-3135-ös számú szabadalmi leírásban ismertetnek - kimagasló hatékonyságú a claudicatio intermittens konvencionálisan ismert terápiás szereivel összehasonlítva, és így teljessé teszi a jelen találmányt.

A jelen találmány egyik megvalósítási formája így egy terápiás szer szolgáltat claudicatio intermittens kezelésére, amely hatóanyagként az (1) általános képletű piperidinszármazékot vagy annak sóját tartalmazza, ahol n jelentése 2 vagy 3, Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, és X jelentése formilcsoport, acetyl csoport vagy hidrogénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási formája az előbb említett (1) általános képletű piperidinszármazék vagy annak sójának felhasználását szolgáltatja claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer előállítására.

A jelen találmány egy további szempontjának megfelelően eljárást nyújtunk továbbá claudicatio intermittensben

szenvedő beteg kezelésére, amely tartalmazza azt a lépést, melynek során a betegnek egy claudicatio ellenes gyógyszert adagolunk, amely hatóanyagként a fenti (1) általános képletű piperidinszármazékot vagy annak sóját tartalmazza.

Ebben a vonatkozásban a jelen találmány szerinti vegyület hatékony, különösen, ha a claudicatio intermittens periferiás keringési zavar okozza, továbbá, ha a periferiás keringés zavar oka arteriosclerosis obliterans. Ezen túlmenően az (1) képletű vegyület különösen hatékony - többek között - ha n jelentése 2, Y hidrogénatom és X formilcsoport.

Az alábbiakban az ábrát ismertetjük röviden. Az 1. ábrán szereplő diagramm azt az időt ábrázolja, ami szükséges volt a szöveti oxigén-telítettség helyreállításához fizikai terhelés (elektromos ingerlés) után.

Az alábbiakban a találmány legelőnyösebb megvalósulási formáját ismertetjük. A jelen találmány szerinti (1) általános képletű piperidinszármazékok ismertek, és előállíthatók például a japán Hei 8-3135 számú nem vizsgált szabadalmi leírásban ismertetett módon. Az 1-formil-N-[2-{4-(5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-1-piperidinil}]-etil-izonipekotinsavamidot például, amit a (2) képlet reprezentál, és ami különösen alkalmas a fenti vegyületek közül a jelen találmány megvalósítására, a következő módon állíthatjuk elő: di(terc-butyl)-dikarbonátot reagáltatunk 2-aminoetil-bromid-hidrobromiddal nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, így N-t-butoxikarbonil-2-brómetilamint kapunk. Ezután a kapott vegyületet 4-(5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-piperidinnel kondenzáljuk egy bázis - mint a trietilamin - jelenlétében, így 4-(5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-1-(2-

terc-butoxikarbonilamino)-etil]-piperidint kapunk. Ezt követően ezt a kondenzált terméket például 4M sósav/dioxánnal kezeljük a terc-butokarbonilcsoport eltávolítása céljából, majd a terméket 1-formil-izonipekotinsavval kondenzáljuk kondenzálószerként 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid alkalmazásával, és így megkapjuk a célvegyületet.

Az ilyen eljárással kapott vegyületeket szabad formában vagy sójaként izoláljuk és tisztítjuk. Az izolálás és tisztítás különféle eljárásokkal végezhető, mint az extrakció, koncentráció, desztillálás, kristályosítás, amint azt a Hei 9-176119 számú japán nem vizsgált szabadalmi leírás ismerteti, valamint különböző kromatográfiás módszerekkel.

A jelen találmány szerinti (1) általános képletű vegyületekben n jelentése előnyösen 2 és Y előnyösen hidrogénatom. Ezen túlmenően X jelentése előnyösen formilcsoport. A jelen találmány szerinti, különösen előnyös vegyületet reprezentálja a (2) képlet, vagy egy az (1) általános képletű szerinti vegyület, ahol n jelentése 2, Y jelentése hidrogénatom és X jelentése formilcsoport.

A piperidinszármazékok jelen találmány szerinti gyógyászatilag alkalmazható sói közé sorolhatók például a savaddíciós sók, melyek képezhetők ásványi savakkal, mint a sósav, brómsav, kénsav, salétromsav és foszforsav; szerves savakkal, mint a hangyasav, ecetsav, tejsav, szalicilsav, mandulasav, citromsav, oxálsav, maleinsav, fumársav, borkősav, csersav, malinsav, tozilsav, metánszulfonsav és benzolszulfonsav.

Ha a jelen találmány szerinti piperidinszármazékot vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját használjuk

claudicatio intermittensben szenvedő beteg kezelésére szolgáló szerként, az adagolási forma lehet például tabletta, por, pilula, granulátum, cukorbevonatú tabletta, emulzió, kapszula, oldat, injekció és kúp. Ezen gyógyászati készítmények vivőanyagok, adalékanyagok vagy töltőanyagok és más külsődleges szerek alkalmazásával állíthatók elő, melyeket jelenleg is alkalmaznak a gyógyszerek előállítása során a szokásos eljárások szerint.

A jelen találmány szerinti terápiás szer alkalmazható orális vagy parenterális úton. Ezen túlmenően adagolásuk változó lehet a beteg életkorától, testsúlyától és a kezelendő állapottól függően, a felnőtt adag azonban orális adagolás esetén 0,01-500 mg/nap, míg parenterális adagolás esetén a felnőtt adat 1 µg-100 mg/nap sávba esik, előnyösen 0,01-10 mg/nap. Abban az esetben, ha a jelen találmány szerinti vegyületet claudicatio intermittensben szenvedő beteg gyógyszerként alkalmazzuk, a terápiás szer hatékonyan alkalmazható különösen annak orális adagolásával.

1. referencia példa

Claudicatio intermittens nyúl modelljének kidolgozása

Hím újzélandi fehér nyulaknak 1 % koleszterin tartalmú RC4 tápot (beszerezhető az ORIENTAL KOBO Co. Ltd-től) adtunk 4 héten keresztül (100 g/nap állatonként), hogy egy nagymennyiségű koleszterinnel terhelt csoporthoz (8 állat) jussunk, míg hasonló állatok egy csoportjának normál RC4 tápot (beszerezhető az ORIENTAL KOBO Co., Ltd-től) adtunk (szokványosan táplált csoport: 6 állat). Az e két csoporthoz tartozó állatok ágyékán metszést ejtettünk hanyatt fekvő helyzetben, ketaminnal és xylazinnal végzett érzéstelenítés-

ben, ezután felkerestük a jobb artéria femorálist, majd háromszor megismételtük a ballonos tágítást, ami a következő lépésekből állt: Fogarty-féle ballonkatétert vezettünk 7 cm mélységig az artériába, a jobb artéria iliacában felfűjtük a ballon katétert 5 mm-es átmérőig, majd kihúztuk a katétert a ballon katéter felfűjt állapotában, végül bevarrtuk a jobb artéria femorálist. A műtétet követő 3 nap elteltével mindkét gluteális területet és az alsó végtagok hátsó felét felnyitottuk az állat háton fekvő helyzetében ketamin és xylazin érzéstelenítésben. Egy közeli infratartományú spektrofotométer szondáját mindkét oldalon közvetlenül a gastrocnemius izmok belsejébe vezettük, majd 1 Hz-es elektromos ingereket adtunk mindkét oldali ülőidegre 2 percen át kísérleti terhelésként.

Az ingerlés elvégzése után az állatokat nyugalomban tartottuk, majd vizsgáltuk azt a folyamatot, melynek során az ingerlés következtében csökkent szöveti oxigén-telítettség helyreállt. Ehhez multi-hullámhossz típusú közeli infratartományú spektrofotométert használtunk, így jutottunk a szöveti oxigén-telítettség helyreállításához szükséges időhöz mindkét végtag esetén. Ilyen multi-hullámhosszúságú típusú közeli infratartományú spektrofotométerként MCPD-2000-t alkalmaztunk, ami az OTSUKA ELECTRONICS Co., Ltd-től szerezhető be, és ezt oly módon tökéletesítettük, hogy a készülék képes volt lényegében egyidejűleg detektálni a szöveti oxigén-telítettséget mindkét oldali gastrocnemius izomban. Ebben az elrendezésben a távolság a fényvezérlés és a közeli infratartományba eső fénysugár detektora között 5 mm körüli volt. A félig helyreállt szöveti oxigén-telítettség ($1/2 \text{ StO}_2$) egy köztes érték a kísérleti ingerlés alkalmazása után észlelt

szöveti oxigén-telítettség (az ingerlés utáni minimum szöveti oxigén-telítettség) és az ingerlés utáni helyreállást követően észlelt szöveti oxigén-telítettség (az ingerlést követő maximum szöveti oxigén-telítettség) között, és a helyreálláshoz szükséges idő meghatározás szerint az az időtartam, amely az $\frac{1}{2}$ StO₂ szint eléréséig eltelik az ingerlés kivitelezésének végétől.

Az 1. ábra tipikus példákat mutat a szöveti oxigén-telítettség helyreállási folyamatára a beavatkozásnak kitett műtött végtagokon és az ép végtagokon észleltre.

Ezen túlmenően az 1. táblázat bemutatja a jobb végtagon (a ballonos tágításnak majd varrásnak kitett végtagon) észlelt helyreállási idő meghatározás eredményeit, és a kezeletlen bal végtagon (ép végtag) észlelt eredményeket a nagymértékben koleszterinnel terhelt csoportnál, valamint a szokásosan táplált csoportnál a ballon tágításnak, majd varrásnak kitett végtag esetén észlelt helyreállási idő meghatározások eredményeit.

1. táblázat

Csoport		Esetszám (állatok)	A szöveti oxigén-telítettség helyreállási ideje (perc)
Szokásosan táplált csoport	műtött végtag	6	$1,9 \pm 0,55$
koleszterinnel erősen terhelt csoport	műtött végtag	8	$3,8 \pm 0,46$
koleszterinnel erősen terhelt csoport	ép végtag	8	$0,26 \pm 0,06$

Az 1. táblázatban felsorolt adatok világosan mutatják, hogy a szöveti oxigén-telítettség helyreállási ideje a műtött végtagokon - mind a koleszterinnel erősen terhelt csoportnál, mind a szokásosan táplált csoportnál - jóval hosszabb, mint a normál végtag esetén megfigyelt. Így belátható, hogy a szöveti oxigéndinamika ezzel a modellel mennyiségileg és objektíven mérhető ezen értékelési módszer alkalmazásával.

Ezen túlmenően, ha a műtött végtagok esetén megfigyelt helyreállási időket hasonlítjuk össze a koleszterinnel erősen terhelt csoportnál és a szokásosan táplált csoportnál, azt találjuk, hogy a koleszterinnel erősen terhelt csoportnál észlelt helyreállási idő egyértelműen megnyúlt. Még pontosabban arra következtetünk, hogy a nagy koleszterinterheléssel összefüggésben fellépő arteriosclerosisnak köszönhetően keringési zavar lép fel, és a helyreállási idő ennek megfelelően nyúlik meg a szokásosan táplált csoportban észlelthez képest. Ennek megfelelően a koleszterinnel erősen terhelt állatmodellt egy objektív állatmodellnek tarthatjuk, ami jól tükrözi a claudicatio intermittens klinikai képét. Ezért ezt a koleszterinnel erősen terhelt csoportot alkalmaztuk a következő hatóanyag értékeléshez a claudicatio intermittens állatmodelljeként.

1. példa

Hím új-zélandi fehér nyulaknak 1 % koleszterin tartalmú RC4 tápot (beszerezhető az Oriental Kobo Co., Ltd-től) adtunk 4 héten keresztül (100 g nap/állat), majd az állatokat két csoportra osztottuk oly módon, hogy a plazma összkoleszterin szintjei egymásnak megfelelőek legyenek, majd e

két csoportot az előző modellnél alkalmazott beavatkozásoknak vetettük alá.

Ezeknek az állatoknak naponta egyszer orálisan a (2) képlet szerinti 1-formil-N-[2-{4-(5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-1-piperidinil}]-etil-izonipekotin savamidot adtuk, miután 3 mg/kg mennyiségben vízben oldottuk, a műtétet követő naptól a közeli infratartományba eső spektrofotometriás mérés kezdetének napjáig terjedő időszakban. Másrészt a kontroll csoportnak naponta egyszer orálisan desztillált vizet adagoltunk. A műtét után 3 nap elteltével meghatároztuk a szöveti oxigén-telítettség helyreállási idejét ingerlést követően közeli infratartományba eső spektrofotométer segítségével. Az így nyert eredményeket a következő 2. táblázatban összegezzük.

2. táblázat

Csoport	Esetszám (állatok)	A szöveti oxigén- telítettség helyreállási ideje (perc)
Kontroll csoport	8	$3,8 \pm 0,46$
(2) képletű vegyület (3 mg/kg)	9	$2,0 \pm 0,40$

1. összehasonlító példa

Az 1. példában alkalmazott eljárásokat ismételtük meg azzal a különbséggel, hogy a (2) képlet szerinti vegyület he-

lyett 300 mg/kg pentoxifillint alkalmaztunk, így végeztük el a meghatározásokat. Az így nyert eredményeket a következő 3. táblázatban ismertetjük.

3. táblázat

Csoport	Esetszám (állatok)	A szöveti oxigén- telítettség helyreállási ideje (perc)
Kontroll csoport	6	$3,8 \pm 1,28$
Pentoxifillin (300 mg/kg)	8	$7,1 \pm 0,65$

2. összehasonlító példa

Az 1. példában alkalmazott eljárásokat ismételtük meg azzal a különbséggel, hogy a (2) képlet szerinti vegyület helyett 100 mg/kg cilostazolt alkalmaztunk, így végeztük el ugyanazon meghatározásokat, amelyeket az 1. példában végeztünk. Az így kapott eredményeket a 4. táblázatban tüntetjük fel.

4. táblázat

Csoport	Esetszám (állatok)	A szöveti oxigén- telítettség helyreállási ideje (perc)
Kontroll csoport	6	$2,8 \pm 0,97$
Cilostazol (100 mg/kg)	6	$3,5 \pm 0,52$

3. összehasonlító példa

A 2. példában alkalmazott eljárásokat ismételtük meg az-
zal a különbséggel, hogy a (2) képlet szerinti vegyület helyett
100 mg/kg sarpogrelát-hidrokloridot [J. Med. Chem., 33:1818,
(1990)] alkalmaztunk, így végeztük el az 1. példában végzett
meghatározásokat. Az így kapott eredményeket a következő
5. táblázatban ismertetjük.

5. táblázat

Csoport	Esetszám (állatok)	A szöveti oxigén- telítettség helyreállási ideje (perc)
Kontroll cso- port	7	$3,9 \pm 1,08$
Sarpogrelát HCl (300 mg/kg)	6	$3,4 \pm 1,33$

Az előbbieken szereplő 2., 3., 4. és 5. táblázatban is-
mertetett adatok azt mutatják, hogy a jelen találmány szerinti
hatóanyag szignifikánsan képes csökkenteni a szöveti oxigén-
telítettség helyreállási idejét a koleszterinnel erősen terhelt
nyulak műtött végtagján 3 nappal a műtétet és az ingerlést
követően vizsgálva, és képesek az alsó végtagi izmok oxigén
dinamikájának javítására. Ezzel szemben a pentoxifillin - ami
terápiás szerként claudicatio intermittensben szenvedő bete-
gek kezelésére használatos - nem mutatott csökkentő hatást
a helyreállítási idő vonatkozásában, még 300 mg/kg dózis
esetén sem. Ezen túlmenően a cilostazol kifejezettebb teräpi-

ás hatást mutat a pentoxifillinhez képest a helyreállási idő csökkentésének terén, de 100 mg/kg adagban nem mutatkozott lényeges helyreállási idő csökkenés. Továbbmenve, a sarpogelát-hidroklorid - ami hasznos terápiás szer lehet claudicatio intermittensben - nem mutatott helyreállási idő csökkenést még 300 mg/kg adagban sem. Ezen felül az összes vizsgált állat esetén nem volt megfigyelhető ischaemiás alsóvégtag nekrosis.

Ezek a kísérleti eredmények világosan mutatják, hogy az állatmodellben - ami a claudicatio intermittens klinikai képét tükrözné - a jelen találmány szerinti hatóanyag képes az alsó végtagi izmok oxigén dinamikájának javítására az ingerlést követően, és gyógyhatással rendelkezik claudicatio intermittensben szenvedő beteg számára.

2. referencia példa

Claudicatio intermittens patkánymodelljének létrehozása

Corcio és munkatársai (Corcio N. Cardiovasc. Drugs Ther., 7:241-251) továbbfejlesztett modelljének alkalmazásával hím SD patkányokat futtattunk egy patkánytaposó malomban (beszerezhető NATSUME SEISAKUSHO-tól) 10 m/min sebességgel, majd a futás sebességét fokozatosan 3 percenként 5 m/min-mal növeltük, hogy meghatározzuk azt az időt (a maximum futási időt) aminél a patkányok már nem képesek tovább futni, így értékeltük mindegyik patkány futási képességét. A következő napon ezeket a patkányokat pentobarbitállal elaltattuk, majd 3,5 mg/ml nátrium-laurát oldatot (beszerezhető a SIGMA Companytól; 0,5 %-os glükóz vizes oldatában oldva) fecskendeztünk be a jobb és bal artéria femorálisba, végtagonként 100 µl mennyiségben, így az

állatokban mesterségesen claudicatio intermittens-t idéztünk elő.

A nátrium-laurát oldat befecskendezését követő 1., 3., 7., 14. és 21. napon a fent ismertetett eljárással meghatároztuk a maximum futási időt. Az így nyert eredményeket a következő 6. táblázat összegzi.

6. táblázat

A meghatározás ideje	Esetszám	Maximum futási idő (sec)
Laurate-injekció előtt	5	1122 ± 83
Laurate-injekció után 1 nappal	5	416 ± 67
Laurate-injekció után 3 nappal	5	581 ± 156
Laurate-injekció után 7 nappal	5	726 ± 103
Laurate-injekció után 14 nappal	3	806 ± 95
Laurate-injekció után 21 nappal	3	968 ± 58

Amint az a 6. táblázatban szereplő adatokból látható, a laurát befecskendezését követően észlelt maximum futási idő, vagy a maximálisan megtett távolság határozottan csökkent a lantát injekciót megelőzően észlelt futási képességhez képest. A futási képesség e csökkenését az endotheliális károsodás révén fellépett thrombosis és hasonló elváltozások által kiváltott perifériás keringési zavar okozta. Ez olyan modell lenne, ami nagymértékben objektíven tükrözi a claudicatio intermittens klinikai képét, minthogy a szöveti kép nagyon hasonlít a thrombangiitis obliteranshoz, és a maximális megtett távolság szignifikánsan csökkent. Ezen modell megvalósítása során, ha az artéria femoralisba 6 mg/ml-es laurinsav 100 µl-ét fecskendeztük be végtagonként, az injekciót követően egy héttel az alsó végtagok nekrozisa és lehullása következett be, így ezt a modellt hatékonynak tartjuk a claudicatio intermittens reprodukálásában.

Ebben a vonatkozásban a maximum járási idő vagy a maximálisan megtett távolság a laurát injekciót követő egy nap után megfigyelve rövidebb volt, de ez az idő múlásával javult, azonban teljesen nem állt helyre az injekciót követő 21 nap után sem. Ezen túlmenően az alsó végtag ischaemisa nekrozisa volt észlelhető néhány esetben, és az alsó végtagok gyengeségét tapasztaltuk, de ez fokozatosan javult.

2. példa

A 2. referencia példában alkalmazott eljárásokat ismételtük meg hím SD patkány felhasználásával (15 állat), így előállítottuk a claudicatio intermittens patkány modelljét. A laurinsav injekciót követő napon mindegyik patkánynál vizsgáltuk a maximum futási időt, és ezeket az állatokat három

csoportra osztottuk úgy, hogy a csoportok futási képessége csaknem megegyező legyen egymással. Az első csoportnak (hatóanyaggal kezelt csoport) naponta egyszer orálisan 3 mg/kg (2) képlet szerinti vegyület hidrokloridját adtuk desztillált vízben oldva a laurinsav injekciót követő első naptól kezdve a 21. napig tartó időszakban, míg összehasonlító példaként a második csoportnak naponta egyszer orálisan 60 mg/kg pentoxifillint (beszerezhető a SIGM Companytól) adagoltunk desztillált vízben oldva. A harmadik csoportnak (kontroll csoport) naponta egyszer orálisan desztillált vizet adtunk. A laurinsav injekciót követően 3, 7, 14 és 21 nappal mindegyik állatnál meghatároztuk a maximum futási időt, így értékeltük a regenerálódás arányát a laurinsav injekciót követő napon észlelt maximum járási időhöz viszonyítva (ezt 100-nak tekintettük). Ezen túlmenően egyidejűleg vizsgáltuk bármilyen mű károsodás jelenlétét a végtagokon. Az elváltozás jelenlétét az alsó végtagon a következő 6 értékelési kritériumnak megfelelően pontoztuk: 2: egészséges és mind az 5 ujj tágra nyitható; 1: a végtagok felhúzhatóak, de az ujjak nem nyithatók; 2a végtagok lefele lógnak; 3: legalább 3 karom nekrotizált; 4: legalább 3 ujj nekrotizált; 5: legalább 3 ujj leesett. Az így kapott eredményeket a következő 7. és 8. táblázat összegzi.

7. táblázat

Csoport	Esetszám (állat)	1 nap múlva	3 nap múlva	7 nap múlva	14 nap múlva	21 nap múlva
Kontroll csoport	5	100	132 ± 18	177 ± 18	198 ± 25	215 ± 34
(2) képletű vegyület (3 kg/nap)	5	100	189 ± 10	256 ± 7	252 ± 24	317 ± 40
Pentoxifillin (60 mg/- kg/nap)	5	100	178 ± 22	189 ± 19	211 ± 64	249 ± 13

8. táblázat

	1 nap múlva	3 nap múlva	7 nap múlva	14 nap múlva	21 nap múlva
Kontroll csoport	4,0	3,8	3,8	3,8	3,4
Pentoxifillin (60 mg/kg/nap)	4,0	3,7	3,7	3,3	2,5
(2) képletű ve- gyület (3 mg/kg/nap)	4,0	3,2	2,2	1,7	1,5

Amint azt a 7. táblázat mutatja, az a csoport, amelyiknek a jelen találmány szerinti hatóanyagként a (2) képlet sze-

rinti piperidinszármazék hidrokloridját adtuk 3 mg/kg adagban, a maximum járási idő szignifikáns növekedését mutatta (a maximum járási idő csökkent volt az injekciót követően) 7 nappal a laurinsav injekció beadása után, a kontroll csoportnál megfigyeltekhez viszonyítva. Másfelől az a csoport, amelyik pentoxifillint kapott, a maximum járási idő növekvő tendenciáját mutatta - akár 60 mg/kg adag esetén is, de ezt nem tartottuk szignifikánsnak. Ezen túlmenően az alsó végtagi elváltozások tekintetében az a csoport, amelyik a jelen találmány szerinti hatóanyagként a (2) képlet szerinti piperidinszármazék hidrokloridjának 3 mg/kg mennyiségét kapta, az alsó végtagi elváltozások kifejlődését kivédő hatást mutatott a kontroll csoporttal összehasonlítva. Másfelől az a csoport, amelyik pentoxifillint kapott, mutatott ilyen, az alsó végtagi elváltozások kifejlődését kivédő hatást, de ez a hatás elégtelen volt.

Az előző kísérleti eredmények világosan mutatják, hogy a szer - amely hatóanyagként a jelen találmány szerinti piperidinszármazék-hidrokloridot tartalmazza - lehetővé teszi az alsó végtagon bármely elváltozás kifejlődésének csökkentését és a maximum járási idő, vagy a maximálisan megtett távolság javulását, és claudicatio intermittensben szenvedő beteget gyógyító hatással rendelkezik.

A szer, amely a jelen találmány szerinti piperidinszármazék hidrokloridját tartalmazza, terápiás és profilaktikus hatásokat mutat claudicatio intermittensben, például az alábbi esetekben: claudicatio intermittens és perifériás keringési zavarok, mint arteriosclerosis obliterans és thromboangiitis obliterans, melyek összefüggésben állnak

például arteriosclerosis (koleszterin felszaporodás a lumenben, thrombosis) előrehaladásával, melyet a claudicatio intermittens egyik okának tartanak.

Szabadalmi igénypontok

1. Terápiás szer claudicatio intermittens kezelésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (1) általános képletű piperidinszármazékot vagy annak sóját tartalmazza, ahol n jelentése 2 vagy 3, Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, és X jelentése formilcsoport, acetyl csoport vagy hidrogénatom.

2. Az 1. igénypont szerinti claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben n jelentése 2.

3. Az 1. igénypont szerinti claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben Y jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben X jelentése formilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben n jelentése 2, Y jelentése hidrogénatom és X jelentése formilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer, azzal jellemezve, hogy a claudicatio intermittens perifériás keringészavar okozza.

7. A 6. igénypont szerinti claudicatio intermittens kezelésére szolgáló terápiás szer, azzal jellemezve, hogy a perifériás keringészavart occlusiv arteriosclerosis okozza.

8. Az (1) általános képletű piperidinszármazék vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sójának alkalmazása

claudicatio intermittens kezelésére szolgáló szer előállítására, ahol a képletben n jelentése 2 vagy 3, Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és X jelentése formilcsoport, acetylcsoport vagy hidrogénatom.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben n jelentése 2.

10. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben Y jelentése hidrogénatom.

11. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben X jelentése formilcsoport.

12. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletben n jelentése 2, Y jelentése hidrogénatom és X jelentése formilcsoport.

13. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a claudicatio intermittens perifériás keringészavar okozza.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a perifériás keringészavart occlusiv arteriosclerosis okozza.

A meghatalmazott:

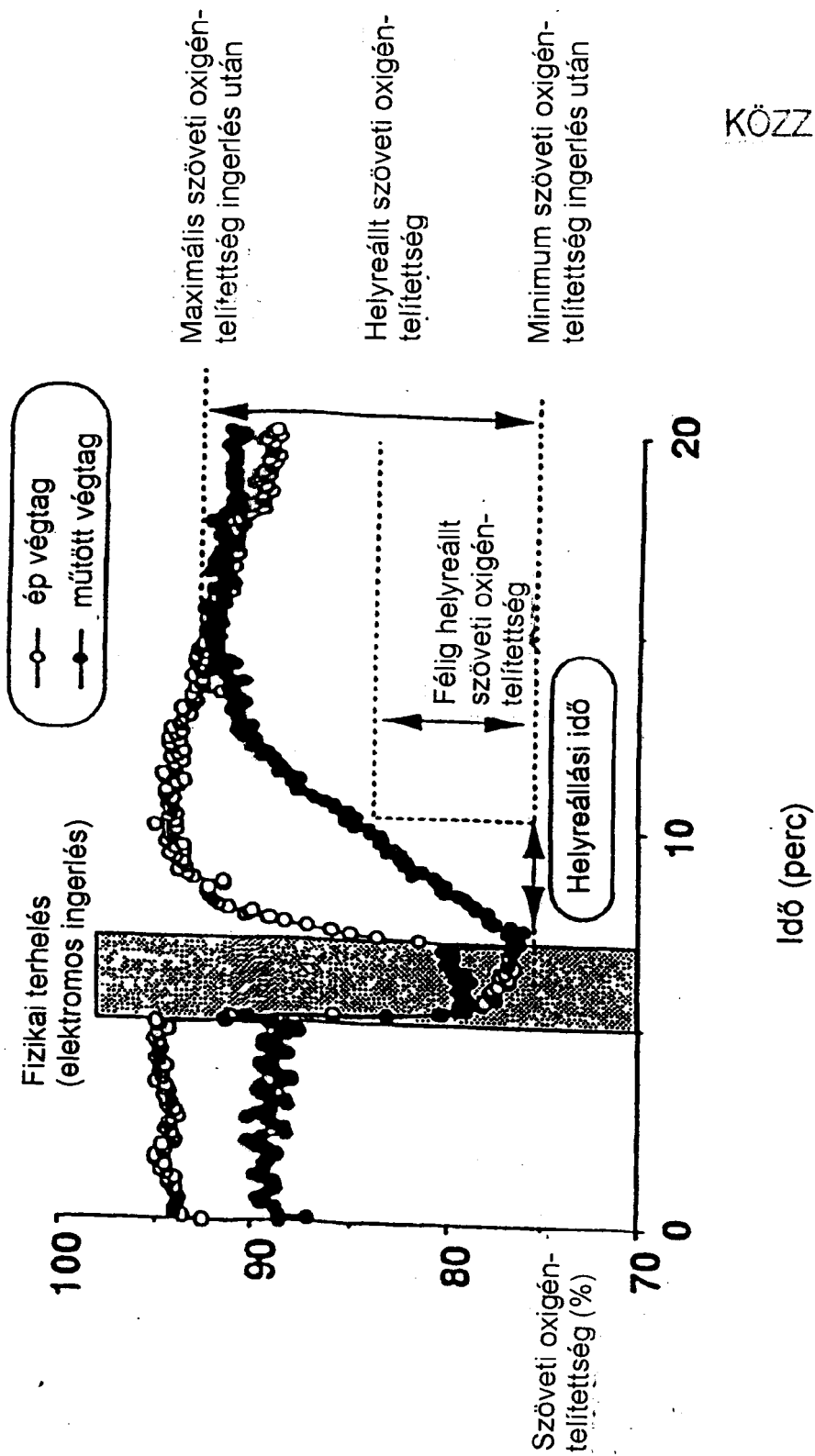
Zelczer György
2002.03.05 RK

Török
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

Y



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra